Aus dem Hygienischen Institut zu Tübingen.
Vorstand: Prof. Dr. Kurt Wolf.

Das Schicksal der abgetöteten Milzbrandbazillen und der abgetöteten Typhusbazillen im Körper der weißen Maus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu

Tübingen

Vorgelegt von

FRIDA SCHARLACH

aus Nürnberg

Tübingen 1928

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen

Dekan: Prof. A. Schmincke.

Referent: Prof. K. Wolf.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Schicksal der abgetöteten Milzbrandbazillen und der abgetöteten Typhusbakterien im Körper der weißen Maus.

Bisher ist es noch nicht gelungen, weiße Mäuse gegen Milzbrandbazillen zu immunisieren. Ein Versuch mit lebenden Bazillen erübrigt sich, da die Zahl der verimpften Keime ohne Einfluß auf die Tödlichkeit und auf die Zeit des Todes ist [1]), ja die weißen Mäuse der Impfung mit nur einem Bazillus erliegen [2]). Es war auch keine Immunität mit toten Bazillen zu erreichen, es konnte höchstens erzielt werden, daß die mit toten Bazillen vorbehandelten Tiere bei der später folgenden Infektion mit virulenten Bazillen etwas länger am Leben blieben [3]). Die Erklärung dafür, daß es nicht möglich ist, mit lebenden oder toten Milzbrandbazillen zu immunisieren, steht noch aus.

Verschiedene Möglichkeiten wären denkbar. Durch die Abtötung könnten die Milzbrandbakterien ihre Giftigkeit verloren haben, so daß an ihrem Zerfall die Kräfte des Körpers keinen aktiven Anteil zu nehmen brauchen, und ihr Zugrundegehen lediglich eine natürliche Folge der Abtötung bedeutete, die sich an jedem anderen Ort in genau der gleichen Weise vollziehen würde. Die Tatsache, daß nach Conradi [4]) weder Endo- noch Ektotoxine des Milzbrandbazillus bis jetzt nachgewiesen werden konnten, spricht für diese Lösung. Dagegen spricht die Beobachtung Gamaleïas [5]), daß Kaninchen einer Infektion mit abgetöteten Milzbrandbazillen erliegen, und bei Hammeln die Immunisierung mit abgetöteten Milzbrandbazillen gelingt. Das Vorhandensein bezw. Fehlen jeglicher Reaktion im Mäusekörper brächte die Entscheidung in dieser Frage.

Es könnte auch an dem vollkommenen Mangel der Abwehrkräfte liegen. Oder sind diese nur zu schwach und zu vorübergehend in ihrer Wirkung, um zu einer dauernden Überproduktion an Antikörpern gereizt zu werden?

Über diese Punkte fehlen bis jetzt eingehende Untersuchungen. Nur über den Ablauf der Infektion mit virulenten und abgeschwächten Bazillen liegen sie vor und selbst hier sind die Resultate widersprechend. So halten Metschnikoff[6]) und Bitter[7]) an der Behauptung fest, daß die abgeschwächten Bazillen an der Einstichstelle liegen bleiben und unter Mitwirkung der Leukocyten dort der Zerstörung anheimfallen, was von Gamaleïa (l. c.) und Lubarsch bestritten wird. Gamaleïa gibt an, daß die abgeschwächten Bazillen bei Hammeln, zunächst in der Milz aufgestapelt, dort zur Schwellung und Fieber führten, in dessen Höhepunkt sie innerhalb der Milz zerstört würden, um dann in Leber und Niere abgeschoben zu werden, die demnach nur abgetötete Bazillen beherbergten. Lubarsch[8]) fand bei Impfung von Fröschen mit abgeschwächtem Milzbrand die Bakterien hauptsächlich in der Impfstelle und in der Leber. Wenn sich diese Beobachtungen auch nicht auf die weiße Maus erstrecken, so dürften sie doch als Vergleichsmomente von Interesse sein.

Die Meinungen über das Schicksal der abgetöteten Bakterien im Tierkörper im allgemeinen entbehren jeder Stütze durch das Experiment. Auch hier steht der Anschauung, daß die Bazillen an Ort und Stelle aufgelöst werden, die Ansicht gegenüber, daß auch eine allgemeine Verbreitung der Bazillen im Körper und Zerstörung durch Phagocyten stattfindet.

Besonders über den Verbleib der toten Milzbrandbazillen im Körper der weißen Maus ist man im Unklaren, da man bei den bisher üblichen Verfahren (Abtötung einer Kochsalzaufschwemmung von Milzbrandbazillen zwischen 55° und 58°) die Sporenbildung nicht vermeiden konnte. Wir haben deshalb für die Abtötung der Bazillen das ultraviolette Licht gewählt. Die Arbeiten von Thiele und Wolf[9]), später aber auch die Arbeit von Oehlschlägel[10]) haben ergeben, daß ultraviolettes Licht Emulsionen von Milzbrandbakterien nach 1′, mindestens aber nach 2′ voll-

ständig ohne Sporenbildung abzutöten vermag. Um ganz sicher zu gehen, ließen wir das ultraviolette Licht 5′ lang einwirken.

Wir haben uns bemüht, die Frage nach dem Schicksal der Milzbrandbakterien in Serienversuchen klarzustellen. Sie waren in zwei Gruppen geteilt: die Impfung in das Unterhautzellgewebe und die intravenöse Impfung. Die Abtötung der Mäuse erfolgte in zeitlich abgestuftem Abstand von der Injektion, so daß wir imstand waren, das Schicksal der Bazillen zu verfolgen. Von den Organen, die als Ablagerungsstätten für die Bakterien in Betracht kamen, wählten wir neben dem subkutanen Gewebe und den Bauchdecken die Milz, die Leber, die Lymphdrüsen und die Nieren als Vertreter des reticuloendothelialen Systems, das ja beim Kampf gegen die Bazillen die Hauptrolle spielen soll[9]). Von der Herstellung von Schnittpräparaten wurde abgesehen, es wurden lediglich Ausstriche angefertigt. In den Ausstrichen haben ja fast alle Zellen ihre normale Gestalt bewahrt und es ist nicht anzunehmen, daß die Bakterien durch diesen geringen mechanischen Druck an dem sie eventuell festhaltenden Phagocyten herausgerissen werden könnten. Gefärbt wurde nach der Gramschen Methode.

Die Emulsion wurde folgendermaßen hergestellt: Einer ca. 16 Stunden alten, auf Schrägader gewachsenen Kultur wurde eine Platinöse Bazillenrasen entnommen, dieser sorgfältig in 10 ccm phys. Kochsalzlösung verrieben, so daß sich eine leicht getrübte, homogene Flüssigkeit ergab. Je 12 Tropfen dieser Lösung wurden darauf mit weiteren 8 ccm phys. Kochsalzlösung verdünnt. War ein Tropfen am oberen Rand des Glases hängen geblieben, so wurde dieser abgeglüht. Die Emulsion war in Reagensgläsern aus Quarz hergestellt worden, da gewöhnliches Glas ultraviolette Strahlen nicht durchläßt. Nach 5 Minuten dauernder Bestrahlung unter leichtem Schütteln und Drehen folgte 5 Minuten langes Zentrifugieren. Die obere klare Flüssigkeit wurde abgegossen und der zurückbleibende Satz, als Grunddosis festgesetzt, wurde nach Bedarf vervielfacht und mit einem geringen Zusatz physiologischer Kochsalzlösung zur Injektion verwandt. Selbstverständlich besaß die festgesetzte Dosis nur Annäherungswert, der aber für unsre Versuche vollkommen ausreichte.

Die Tiere wurden mit aller Vorsicht seziert. Vor der Präparation jedes neuen Organes wurden die Instrumente mit Alkohol gereinigt, um zu vermeiden, daß Keime von einem Organ aufs andere übertragen werden. Kleine Stücke aus den Organen wurden in flüssige Bouillon gelegt, um eventuell noch vorhandene Lebensfähigkeit nachzuweisen. In jedem Fall blieb die Bouillon steril.

Vor der Beschreibung der Versuche seien noch die Degenerationsformen der Milzbrandbakterien erwähnt, wie sie Gamaleïa beobachtet hat. Es handelt sich um zwei Typen:

I. Verkleinerung der Bakterien im allgemeinen unter Beibehaltung der Form.

II. Auflösung: Die Bazillen schwellen zunächst an, teilen sich dann in kleine kokkenähnliche Gebilde, die ablassen und sich mit basischen Anilinfarben nicht mehr färben lassen. Die Teilung geht manchmal so weit, daß pigmentartige Gebilde entstehen.

Wir konnten drei Typen unterscheiden:

I. Schrumpfung der Bakterien; dabei rücken die einzelnen Glieder dicht aufeinander, werden in der Mitte leicht eingeschnürt, bleiben aber an den Enden breit, so daß bambusrohrähnliche Gebilde entstehen.

II. Verkleinerung, die dem zweiten Typ Gamaleïas entspricht. Er ist gekennzeichnet durch abnorme Schlankheit der Bazillen.

III. Ein Zusammenballen der Protoplasmamasse im Innern des Bakteriums, während die Form des Bazillus in seiner ganzen Größe und normalen Umriß als Hof bestehen bleibt und sich vollkommen ungefärbt von der Umgebung abhebt. Dieser weiße Hof nimmt sich wie ein Bazillenabklatsch aus. Die Protoplasmareste können sich unter Umständen bis zu winzigen, kaum mehr wahrnehmbaren Punkten zusammenballen, die sich dann als eine feine Kette in der Mitte der Stäbchenreihe entlang ziehen.

Ich komme zur Schilderung der Versuche.

Versuch I. Impfung mit der vierfachen Einheitsdosis in die rechte Unterbauchgegend. Tötung durch Chloroform nach einer Stunde. Bei der Sektion zeigt sich ein ganz geringes Ödem an der Einstichstelle, eine auffallend große dunkle und derbe Milz. Zu beobachten waren:

1. Im Unterhautzellgewebe: Reichlich viel Milzbrandbazillen in dem Ausstrich aus der rechten Bauchseite, im Abstrich aus der linken Bauchseite wenige, in beiden Fällen teils gram +, teils gram —, meist in Kettenform, mit geringen Degenerationszeichen (Schrumpfung, Verschmälerung). Keine Phagocyten, keine abnorm große Zahl von Leukocyten.

In der rechten Achseldrüse zwei gram + wohlerhaltene Bazillen.

Im Bauchdeckenabstrich sehr zellreiche gram —, wenig gram + Bazillenketten, leicht degeneriert.

In der Milz vereinzelte (im Abstrich etwa 5—8) in der Zerstörung etwas weiter fortgeschrittene gram + Ketten, nur 1 normaler gram + Bazillus.

Die Leber ließ auf dem ersten Abstrich einen wohl erhaltenen gram + Bazillus, 4 stark degenerierte gram + Ketten, auf dem zweiten Abstrich 3 stark degenerierte gram + und 1 degenerierte gram — Stäbchenreihe erkennen.

In der rechten Niere 11 gram + degenerierte und 1 gram — degenerierte Stäbchenreihen.

In der linken Niere 6 gram + Bakterienketten im gleichen Zustand.

Auffallend war bei diesem Tier die unerwartet große Milz, mit der ihr Bakteriengehalt nicht Schritt hielt.

Versuch II. Impfung der rechten Unterbauchgegend mit der achtfachen Grunddosis. Sektion nach einer Stunde. Dabei zeigte sich ein leichtes Ödem an der Injektionsstelle. An den Organen keine Veränderung.

Rechtes Unterhautzellgewebe: in zwei Abstrichen massenhaft, häufig gram —, nirgends einwandfrei gram +, meist den Übergang von gram + zu gram — zeigende, verschmälerte, sonst wohlerhaltene Ketten.

Linkes Unterhautzellgewebe: In einem Abstrich eine äußerst schwach gefärbte gram — Kette.

Rechte Leistendrüse: 1 gram —, infolge der schwachen Färbung kaum erkennbare Kette und ein einzelnes Bakterium, das den in unserer Aufstellung erwähnten dritten Degenerationstyp aufweist (gram +).

Linke Achseldrüse: Ein Bazillus vom Typ III.

Bauchdecken: Reichlich gram — Ketten.

Milz: in 5 Abstrichen nur 1 gram + Bazillus vom Typ III.

In der linken Niere ein ebensolcher Bazillus.

Auf Abstrichen von der linken Leistendrüse, der rechten Achseldrüse, der Leber und der rechten Niere waren keine Bazillen zu erkennen.

Das Ergebnis beider Versuche bei gleicher Anordnung ist aber verschieden: Beim ersten Versuch waren die Organe dichter mit Bazillen besetzt und in ihnen waren andre Degenerationstypen vorhanden als beim zweiten Versuch.

Versuch III. Impfung mit der achtfachen Einheitsdosis in die rechte Unterbauchgegend. Organe ohne besondere Merkmale. Sektion nach einer Stunde.

Rechtes Unterhautzellgewebe: Reichlich gram —, ganz selten gram +, meist abnorm schlanke, sehr scharf umrissene Ketten.

Rechte Leistendrüse: Dem Peritoneum angrenzende Schicht (1. Abstrich): Auffällig viele gram +, meist gut erhaltene Ketten; 2. Abstrich (innere Schicht) ebenso, 3. Abstrich (ebenfalls innere Schicht) etwas weniger gram — schattenhafte Ketten. Dieses Resultat legt den Verdacht nahe, daß trotz aller Vorsicht Keime von den Bauchdecken her übertragen wurden.

Bauchdeckenabstrich; stellenweise sehr zahlreiche, fast nur gram —, stark verschmälerte, oft verblaßte, deutlich konturierte Ketten.

Milz: In vier Abstrichen 1 gram +, sonst normaler Bazillus.

Leber: 2 gram + degenerierte Ketten.

Rechte Niere: Ganz vereinzelt gram + degenerierte Ketten.

Bazillenfrei waren: das linke Unterhautzellgewebe, die beiden Axillardrüsen und die linke Niere.

Versuch IV. Achtfache Einheitsdosis in die rechte Bauchseite. Außer leichtem Ödem nichts Auffälliges. Sektion nach drei Stunden.

Rechtes Unterhautzellgewebe: Mehrere weit auseinanderliegende verblaßte gram — Stäbchenketten vom Typ III.

Rechte Leistendrüse (ein Abstrich): eine stark verblaßte, im letzten Stadium der Auflösung begriffene Kette vom Typ III.

Linke Leistendrüse (1 Abstrich): 1 gram +, 1 gram — wohlerhaltener Bazillus, letzterer etwas unregelmäßig gefärbt.

Milz: 1 gram +, 1 gram — gut erhaltener Bazillus.

Linkes Unterhautzellgewebe, beide Achseldrüsen, Leber und beide Nieren waren bakterienfrei, ja selbst die Bauchdecken. Hier scheint es sich aber um eine Austrocknung zu handeln, da die Bauchdecken vor dem Abstreichen schon längere Zeit frei dalagen.

Maus No.:

	I (4fach D)	II (8fach D)	III (8fach D)	IV (8fach D)
Unterhautzell-gewebe rechts	Reichl. M.B. gering degen. gr. +, gr. —.	Massenhaft gr. — Ketten Typ II	Reichl. gr. — ganz selten gr.+ Deg.Ket	Mehrere gr. — Ketten, Typ III.
Unterhautzell-gewebe links	Sehr wenige Milzbrandbazillen deg. wie oben	eine einzelne gram — Kette	—	—
R. Leisten-drüse	—	Äußerst selten gr. + Ketten Typ II u. III	Abnorm viele gr. +, meist gut erhaltene Bezillen	Eine verblaßte Kette Typ III.
R. Achsel-drüse	2 gr. normale Bazillen	—	—	—
L. Achsel-drüse	1 —.	1 Abkl. Baz.	—	—
Milz	Vereinzelt degen. gr. + Ketten	Ganz vereinzelt. Bazillus Typ III.	1 einzelner gr. — normaler Bazillus	1 gr. +, 1 gr. — gut erhaltener Bazillus
L. Leisten-drüse	—	—	—	1 gr: +, 1 gr. — wohl erhalt. Bazillus
Leber	Vereinzelt gr. +, z. T. degen. Ketten	—	Ganz vereinzelt gr. + degen. Ketten	—
R. Niere	Mehrere gr. + 1 gr. — degen Kette	—	Ganz vereinzelt gr. + degen. Ketten	—
L. Niere	Etwas weniger gr. + degen. Ketten	1 Abkl. Bazillus	—	—
Bauchdecken	Sehr viele gr. —, wenig gr. +, Bazillen	Reichl. gr. — Ketten	Viele fast nur gr. — schmale Ketten	?

(D = Grunddosis)

Unsere Versuche stellen also eindeutig fest, daß die abgetöteten Keime im ganzen Körper genau so verschleppt werden wie bei der Infektion mit lebenden. Die Hauptmasse der Bazillen bleibt allerdings auf die Injektionsstelle beschränkt, die ein zentrales Depot bildet, von dem aus die Bazillen in verhältnismäßig geringer Anzahl in den Kreislauf geworfen werden. Die Vernichtung der Bakterien vollzieht sich an der Injektionsstelle mit der gleichen Schnelligkeit und unter den gleichen Formen, wie in den Organen. Nur herrscht im Unterhautzellgewebe die Neigung der Bazillen vor, den gram + Charakter aufzugeben, während die Bazillen der Organe meist daran festhalten.

Die Zerstörung schreitet überall rasch fort, hält jedoch nicht immer gleichen Schritt, so daß wir weitgehend zerstörte Bazillen neben beinahe normalen in ein und demselben Organ beobachten können. Die Schnelligkeit der Ausbreitung nimmt uns nicht wunder, wissen wir doch, daß die Allgemeininfektion mit Milzbrandbazillen durch Amputation des Schwanzes 10′ nach Injektion in dessen Spitze nicht verhütet werden kann nach Schimmelbusch [13]) und [14]).

Wie verhalten sich nun die abgetöteten Bazillen bei intravenöser Injektion?

Die Technik der intravenösen Injektion bei der Maus stellte sich als sehr schwierig heraus. Bei der Feinheit der Gefäße ist eine vollständige Aufnahme der schräg geschliffenen Nadelspitze ins Lumen unmöglich, und deshalb das Abfließen eines Teils des Spritzeninhalts in das umgebende Gewebe unvermeidlich. Außerdem ist die Kapazität der Gefäße für das Injektionsmaterial sehr gering, so daß oft mehrere Einstiche nötig waren, um die Flüssigkeit (die achtfache Einheitsdosis wurde in ½ ccm physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt), zu injizieren. Es bestand also neben der intravenösen Injektion die subcutane, eine Tatsache, die uns nicht weiter stören konnte, da von vornherein bei diesen Versuchen eine viel umfangreichere Ablage in den Organen zu erwarten war, bei der die geringe Resorption aus dem Unterhautzellgewebe, die nach dem oben Gesagten neben der direkten Verbreitung durch die Blutbahn noch stattfinden mußte, keine Rolle spielen konnte.

1. Versuch. Unter Aethernarkose Injektion in die rechte freigelegte Vena femoralis. Sektion nach einer Stunde. Makroskopisch vollkommen normale Organe. Alle Abstriche aus Milz, Leber und Nieren ware negativ, wahrscheinlich infolge mangelhafter Technik.

2. Versuch. Injektion in die Schwanzvene. Sektion nach einer Stunde. Milz anscheinend vergrößert und dunkelrot.

In fünf Abstrichen aus der Milz war kein Bazillus zu finden, im ersten Abstrich der Leber dagegen 7 gram + stark geschrumpfte Ketten, im zweiten Abstrich 1 gram —, schwach gefärbte, stark geschrumpfte Kette, im dritten Abstrich 32 geschrumpfte gram + Ketten, der vierte Abstrich war frei.

In der Niere: Auf dem ersten Abstrich der rechten Niere 3 gram + stark geschrumpfte Ketten, auf einem Abstrich der linken Niere keine Bakterien.

3. Versuch. Injektion in die Schwanzvene. Sektion nach einer Stunde. An den Organen nichts auffälliges.

Milz: im ersten Abstrich —
im zweiten Abstrich 1 gram + geschrumpfte Kette
im dritten Abstrich 2 aneinandergereihte, gut erhaltene, gram — Bazillen.

Leber: Alle vier Abstriche —, ebenso rechte und linke Niere.

4. Versuch: Injektion in die Schwanzvene. Sektion nach einer Stunde.

Milz: im ersten Abstrich 2 gram + geschrumpfte Ketten
im zweiten Abstrich —
im dritten Abstrich 3 gram + geschrumpfte Ketten
im vierten Abstrich 1 gram + geschrumpfte Kette

Leber: im ersten Abstr. 72 gram + geschrumpfte Ketten
im zweiten Abstr. 76 gram + geschrumpfte Ketten
im dritten Abstr. 52 gram + geschrumpfte Ketten
im vierten Abstr. 65 gram + geschrumpfte Ketten

Niere rechts: im ersten Abstrich 1 gram + leicht geschr. Kette
im zweiten Abstrich 1 gram + u. leicht geschr. Kette

Niere links: Beide Abstriche —.

5. Versuch: Injektion in die unter Äthernarkose freigelegte Schwanzvene. Sektion nach einer Stunde.

Milz: 4 negative Abstriche.

Leber: im ersten Abstrich 5 gram + geschr. Ketten
im zweiten Abstrich 1 gram + geschr. Kette
im dritten Abstrich 3 gram + wohlerhaltene Bakterien und 2 gram + geschrumpfte Ketten
im vierten Abstrich —.

6. Versuch. Intravenöse Injektion in die freigelegte Schwanzvene. Sektion nach einer Stunde.

Milz: 4 negative Abstriche.

Leber: im ersten Abstrich 2 gram + geschrumpfte Ketten
im zweiten Abstrich 3 gram + Bakterien
im dritten Abstrich 2 gram + geschrumpfte Ketten
im vierten Abstrich —

Rechte und linke Niere negativ.

7. Versuch. Injektion in die Schwanzvene. Sektion nach drei Stunden.

Milz: im ersten Abstrich 1 gram + leicht geschr. Kette
im zweiten und dritten Abstrich —

Leber: im ersten Abstrich —
im zweiten Abstrich 30 gram + Ketten
im dritten Abstrich 1 gram + Bazillus
im vierten Abstrich 22 gram + geschr. Ketten.

Rechte und linke Niere negativ.

Die Ketten sind merklich mehr geschrumpft als bei den nach einer Stunde sezierten Tieren.

8. Versuch: Injektion in die freigelegte Schwanzvene. Sektion nach einer Viertelstunde. Organe ohne Veränderung.

Milz: Alle vier Abstriche negativ.

Leber: im ersten Abstrich 7 gram + verschmälerte und geschrumpfte Ketten
im zweiten Abstrich 23 gram +, stärker degenerierte Ketten.

Niere rechts: 5 gram +, ebenso degenerierte Ketten,
Niere links: —.

Ganz wie wir erwartet haben, fand also tatsächlich eine bedeutend vermehrte Stapelung in den Organen statt als bei subkutaner Injektion, nur mit einem großen Unterschied. Während bei der subkutanen Injektion die Bazillen in den Drüsen, Milz, Leber und Nieren gleichmäßig ohne Bevorzugung eines bestimmten Organs verteilt wurden, herrscht bei der intravenösen Injektion die Leber als Sammelstätte der Bazillen bei weitem vor. Versuch 3 bildet hievon eine Ausnahme. Hier überwiegt die Milz. Eine Erklärung für diese Ausnahme ist nicht möglich. Wir können uns nur an die Regel halten. Für die intravenöse Injektion mit virulenten Milzbrandbazillen liegen ähnliche Beobachtungen vor. Wenn für die toten Bakterien auch nicht die gleichen Gesetze gelten, so sei doch auf sie hingewiesen. Verigo[15]) gibt an, daß bei intravenöser Injektion anfänglich die Menge der Bazillen in der Leber die in der Milz übersteigt. Ähnliches berichtet auch Gamaleïa (1 c). Es handelt sich um eine gewisse Gesetzmäßigkeit. Wahrscheinlich sind mechanische Momente für diese Erscheinung geltend zu machen. Bei der subkutanen Injektion werden die Bazillen anscheinend mit dem Lymphstrom fortgeschwemmt. Dies geschieht bei dem geringen Druckgefälle des Lymphstroms natürlich nur langsam. Die langsam weitergetragenen Bazillen bleiben widerstandslos an jedem Hindernis hängen, das sich ihnen in den Weg stellt. Die in den Blutkreislauf gelangten Bakterien jedoch werden gewaltsam durch diese Hindernisse hindurchgerissen. Offenbar bietet die Milz z. B. ein kleineres Hindernis als die Leber. Den weitmaschigen serösen Räumen der Milz entschlüpfen die Bakterien leicht, während sie die Leber mit ihrem dichteren Gewebe, ihrem feinen Berieselungswerk und ihrer entsprechend verlangsamten Blutströmung die Bazillen energisch aufhält. Zur weiteren Erhärtung dieser Gesetzmäßigkeit wäre nachzuprüfen, ob auch andre Bakterien sich bei intravenöser Injektion ähnlich verhalten.

Die Vernichtung bzw. Degeneration der Bakterien vollzieht sich rasch bei intravenöser und subkutaner Injektion.

Beiden Versuchsreihen gemeinsam ist das Fehlen jeglicher Phagocytose. Es braucht das keine Eigentümlichkeit der Infektion mit toten Milzbrandbazillen zu sein, hat doch sogar Metschni-

koff[16]), der eifrigste Vorkämpfer der Phagocytentheorie, angegeben, daß Milzbrandbakterien bei gewissen Tierarten fast ausschließlich extracellulär vorkommen, und Nuttal[17]) fand, daß die Aufnahme durch Phagocyten bei der Maus am seltensten sei. (Exper. über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers.) Eine starke Abwehrkraft im Kampf des Körpers gegen die Bakterien, die Phagocytose, kommt also bei der weißen Maus in ihrem Verhalten gegen tote Milzbrandbakterien in Wegfall. Wie verhält es sich nun mit den andern Kräften? Die mikroskopischen Bilder können uns hierüber keinen Aufschluß geben, sondern nur die makroskopisch sichtbare Reaktion, die sich ausspricht in dem Auftreten des Ödems, der teilweise vorhandenen Milzschwellung und der bis jetzt unerwähnten Tatsache, daß die Tiere durch ein bis zwei Tage nach der Injektion einen trägen Eindruck machen und viel geringere Freßlust an den Tag legen. Das alles weist darauf hin, daß der Körper Kräfte verbraucht, um gegen die toten Bakterien anzukämpfen. Die Möglichkeit, daß abgetötete Milzbrandbazillen im Körper der weißen Maus von selbst zerfallen, müssen wir aus diesem Grund ablehnen, der Körper ist aktiv bei der Vernichtung der Bazillen beteiligt, vermöge der im Serum und den andern Körpersäften wirksamen Schutzstoffe: der Antitoxine, Bakteriolosenie, Opsacine[18]) oder nur eines Teils dieser Kräfte. Die Unmöglichkeit, weiße Mäuse gegen Milzbrandbazillen zu immunisieren, können wir nur auf die Unzulänglichkeit der Kräfte zurückführen, unzulänglich, sei es in ihrer Stärke oder in ihrer Zusammensetzung. Die Immunität beruht ja nach Sobernheim bei jedem Tiere besonders auf der Zusammenwirkung andrer und verschiedener Kräfte, und diese richtige Auswahl scheint im Mauskörper nicht vorhanden zu sein. Es ist möglich, daß wir dem Wegfall der Phagocytose allein den Fehlschlag der Immunisierungsversuche zuzuschreiben haben, es wäre aber auch denkbar, daß Abwesenheit eines Teiles der vom Serum aus wirksamen Antikörper die Erzeugung der Immunität verhindert. Vielleicht wäre der Vorschlag nicht unangebracht, die Abwehrkräfte der weißen Maus allmählich dadurch zu steigern und zu vernichten, daß man, von der Injektion mit toten Bazillen als Grund-

lage ausgehend, schnell hintereinander über sinkende Grade der Abschwächung zur virulenten Injektion schreitet, um durch die Summierung der Reize eventuell die Summierung der Abwehrkräfte im Sinne der Immunität hervorzurufen, Versuche, die zwar nur wissenschaftlichen Wert und keinen praktischen hätten. Besonderes Augenmerk wäre dabei der Phagocytose zuzuwenden.

Wir wollen nun noch einen kurzen Blick auf das Schicksal der abgetöteten Typhusbazillen werfen. Auch hier die immer erwiesene Tatsache, daß es nicht gelang, weiße Mäuse mit abgetöteten Typhusbazillen zu immunisieren. Daß die Abtötung für diesen Umstand nicht anzuschuldigen ist, geht daraus hervor, daß es möglich ist, Meerschweinchen z. T. mit toten Typhusbazillen zu immunisieren, wenn auch nicht mit dem sicheren Erfolg wie mit virulenten Bazillen.

Die Untersuchung des Schicksals der lebenden Bazillen[19]) hat ergeben, daß eine mehr oder minder große Ansammlung der Bazillen in Milz, Leber, den Gekrösedrüsen usw. stattfindet, daß sie meist frei in dichten Haufen zusammenliegen, aber auch teilweise in Leukocyten zu finden sind. Im Darm sind die Bazillen beinahe in Reinkultur nachzuweisen.

Es wird schon als schwierig betrachtet, die Typhusbazillen im Ausstrichpräparat bei den an Typhus gestorbenen Tieren zu entdecken, trotzdem die Bazillen in diesem Fall in Massen aufzutreten pflegen. Das Auffinden der abgestorbenen Typhusbazillen stellte sich bei der Kleinheit und Seltenheit des Objekts beinahe als Unmöglichkeit heraus.

Trotzdem sei über unsere Versuche berichtet:

Die Aufschwemmung und die Abtötung wurde nach dem Muster der besprochenen Milzbrandbakterien bereitet, mit dem Unterschied, daß von der Stammlösung vier Tropfen in 6 ccm Kochsalzlösung als Einheitsdosis genommen wurde.

Auch die Grunddosis entsprach der bei Milzbrand und wurde in jedem Fall verachtfacht.

1. Versuch: Injektion in die rechte Unterbauchgegend. Sektion nach einer Stunde. Milz anscheinend vergrößert, im übrigen keine sichtbaren Veränderungen.

Unterhautzellgewebe rechts: Geringe Mengen Typhusbazillen (ca. 35 Stück in einem Ausstrich).

Unterhautzellgewebe links: Ganz vereinzelt Typhusbakterien.

Bauchdeckenabstrich: Reichlich, vielfach in kleinen Häufchen zusammenliegende, aber auch einzeln auftretende Bakterien.

Rechte Achseldrüse: Zwei Bakterien in einem Abstrich. Die Abstriche von Milz, Nieren, Leber und beiden Leistendrüsen waren negativ.

Beim **zweiten Versuch**, der die Anordnung des ersten wiederholte, fanden sich überhaupt keine Bazillen in den Abstrichen von Unterhautzellgewebe, den Achsel- und Leistendrüsen, den Bauchdecken, Milz und Leber. Die Milz war auffallend klein und blaß.

3. Versuch: Injektion in die linke Bauchseite. Sektion nach einer Viertelstunde. An der Stelle der Injektion leichte Schwellung, aus dem Unterhautzellgewebe fließt beim Aufschneiden Wasser ab, daneben leichte sulzige Veränderung des Subkutangewebes. Milz und Leber normal.

Unterhautzellgewebe rechts: Wenige Bakterien.

Unterhautzellgewebe links: Massenhaft Bakterien.

Bauchdeckenabstrich: Wenig Typhusbazillen.

In den übrigen Organen: Milz, Leber, Nieren, Leisten- und Achseldrüsen konnten wieder keine Bazillen entdeckt werden. Infolge der unsicheren Ergebnisse wurden die Untersuchungen abgebrochen. Sie zeigen lediglich, daß das Depot in der Haut längere Zeit bestehen bleibt. Phagocytose wurde nicht beobachtet, auch keine abnorme Leukocytenansammlung, also eine gewisse Analogie mit dem Verhalten der Maus gegen Milzbrandbazillen. Nach Besredka[20]) können abgetötete Typhusbakterien an der Wirkung ihrer Endotoxine durch Leukocyten verhindert werden; mit dem Fehlen der Phagocyten wäre das Mißlingen der Immunisierung mit abgetöteten Typhusbazillen also ausreichend erklärt. Jedoch kann diese Frage nicht als gelöst betrachtet werden.

Zum Schlusse möchte ich mir gestatten, Herrn Prof. Dr. K. Wolf meinen verbindlichsten Dank für die Überlassung der Arbeit und Herrn Dr. Saleck für seine Mithilfe besonders im praktischen Teil der Arbeit auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

[1]) Sobernheim: Handb. der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 5, S. 626.

[2]) Zoltàn, G. M.: Infektionsversuche mit einzelnen tierischen Milzbrandbazillen. Zeitschr. f. Hygiene 1927. Bd. 107, S. 484.

[3]) Ficker: Aktive Immunisierung und Herstellung von Antigenen. Handb. der pathogenen Mikroorganismen. S. 28, 1927, 3. Aufl.

[4]) Conradi: Handb. der pathogenen Mikroorganismen, S. 641.

[5]) Gamaleïa: Etude sur la vaccination charboneuse, Ann. de l'Inst. Pasteur, Bd. 2, 1888, S. 548.

[6]) Metschnikoff: Ann. de l'Inst. Pasteur 1887.

[7]) Bitter: Über die Erschöpfungshypothese der Immunität. Zeitschr. d. Hygiene, Bd. 4, 1888.
Bitter: Über die Verbreitung der Vaccine und über die Ausdehnung des Impfschutzes im Körper des Impflings. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 4, 1888, S. 301—311.

[8]) Lubarsch: Über die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889, Nr. 19.

[9]) Thiele, H. u. Wolf, K.: Über Einwirkung des elektrischen Lichts auf Bakterien. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25.
Thiele, H. u. Wolf, K.: Über die Abtötung der Bakterien durch Licht. Arch. f. Hygiene 1906.

[10]) Oelschlägel: Abtötung von Bakteriensporen durch Licht. Arch. f. Hygiene 1922, S. 177.

[11]) Siegmund: Speicherung durch Reticuloendothelien, celluläre Reaktion und Immunität. Klin. Wo. 1922, Nr. 51, S. 2566.

[12]) Gamaleïa: La déstruction des microbes dans la fièvre. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888, S. 229.

[13]) Schimmelbusch und Rieker: Über Bakterienresorption frischer Wunden. Fortschr. d. Medizin, 1895, Bd. 13.
siehe auch:

[14]) Bieling: Erzeugung von Antikörpern. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen 1927, 3. Aufl., Bd. 2, S. 135.

[15]) Verigo: Développement du charbon chez le lapin. Ann. de l'Inst. Pasteur 1894, S. 20.

[16]) Metschnikoff: Sur l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur 1890, S. 66.

[17]) Nuttal: Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 4, S. 384.

[18]) Flügge: Grundriß der Hygiene. 9. Aufl. 1921, S. 606 u. ff.

[19]) Bongert: Mäusetyphus. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen, Bd. 5, S. 189.

[20]) Besredka: Ann. de l'Inst. Pasteur 1905, Bd. 19, S. 477.

Lebenslauf.

Ich, Frida Scharlach, wurde am 10. Mai 1899 als Tochter des Fabrikanten Otto Scharlach in Nürnberg geboren, besuchte vom 7.—17. Lebensjahr die höhere Töchterschule Labenwolf zu Nürnberg, anschließend 4 Jahre lang das Städt. Realgymnasium zu Nürnberg, absolvierte dort im Jahre 1919. Von meinem vorklinischen Studium verbrachte ich die ersten drei Semester in Erlangen, das 4. und 5. Semester in München und legte dort die ärztliche Vorprüfung ab. Ich verblieb während der ersten klinischen Semester in München und verbrachte den Rest des klinischen Studiums in Tübingen, begann das Staatsexamen dort im S. 1925, beendete es im März 1926. Als Medizinalpraktikantin war ich vom 1. April 1926 bis zum 1. April 1927 im Städt. Krankenhaus Nürnberg tätig, im Anschluß daran noch einen Monat als Volontärassistentin. Seit 1. August 1927 bin ich Volontärassistentin am Hygienischen Institut zu Tübingen.